

(54) ANILIDE DERIVATIVE

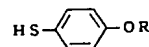
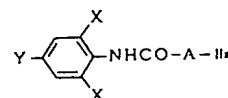
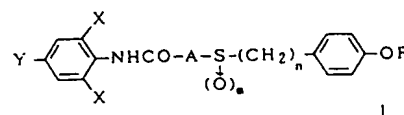
- (11) 4-173775 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-299267 (22) 5.11.1990
 (71) TAISHO PHARMACEUT CO LTD (72) MASAKAZU SATO(2)
 (51) Int. Cl.⁵ C07C323/60, A61K31/16, A61K31/235, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/44, A61K31/47, A61K31/505, C07C317/44, C07D213/30, C07D213/64, C07D215/14, C07D239/34, C07D257/04, C07D263/58, C07D277/68, C07D317/22

NEW MATERIAL: Compounds of formula I [X is 1-4C alkyl or 1-4C alkoxy; Y is H or 1-4C alkoxy; A is 1-4C alkylene; R is H, 1-4C alkanoyl or $(CH_2)_k-R^1$ (R^1 is phenyl, pyridyl, quinolyl, etc.; K is 0 or 1); (m) is 0, 1 or 2; (n) is 0 or 1].

EXAMPLE: N[2-(4-hydroxyphenylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline.

USE: A medicine for arteriosclerosis having inhibitory effectors an acyl-coenzyme A cholesterol acyl-transferase.

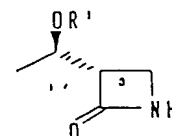
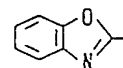
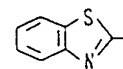
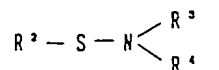
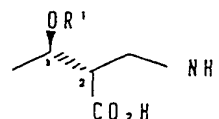
PREPARATION: An anilide derivative of formula II (Hal is halogen) is made to react with a thiophenol derivative of formula III in the presence of a base (e.g. sodium carbonate) to obtain the objective compound of formula I (in this case n=0).

**(54) PRODUCTION OF (1R,3S)-3-(1'-HYDROXYETHYL)-AZETIDIN-2-ONE OR ITS DERIVATIVE**

- (11) 4-173776 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-301016 (22) 8.11.1990
 (71) TAKASAGO INTERNATL CORP (72) TOSHIYUKI MURAYAMA(2)
 (51) Int. Cl.⁵ C07D205/08

PURPOSE: To obtain the subject compound useful as an intermediate for synthesis of carbapenem antibiotics by reacting a (2S,3R)-2-aminomethyl-3-hydroxybutyric acid with a sulfenamide and triphenylphosphine.

CONSTITUTION: With (2S,3R)-2-aminomethyl-3-hydroxybutyric acid of formula I (R^1 is H or OH-protecting group) or its derivative, a sulfenamide of formula II (R^2 is group of formula III, IV, etc.; R^3 and R^4 are hydrocarbon, H or heterocycle) and triphenylphosphine as reactive agents are reacted in a solvent such as acetonitrile at room temperature-reflux temperature for 1-24hr, thus obtaining the objective compound of formula V. The amount of the sulfenamide used is 1.0-1.3mol based on 1mol compound of formula I and triphenylphosphine almost equimolar to the sulfenamide is used.

**(54) NITROGUANIDINE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND HARMFUL LIFE CONTROLLING AGENT CONTAINING THE SAME**

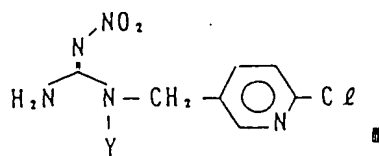
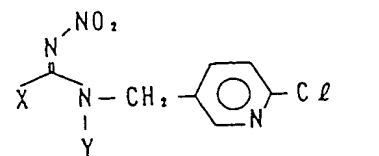
- (11) 4-173778 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-299486 (22) 5.11.1990
 (71) ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD (72) TADAAKI TOKI(5)
 (51) Int. Cl.⁵ C07D213/61, A01N47/44, C07F9/58

NEW MATERIAL: The compound of formula I (X is group of formula II (Y, Z¹ and Z² are H, alkyl, alkoxy, etc.) or $N=CZ^3Z^4$ (Z^3 is H or alkyl; Z^4 is alkoxy or $NR^{14}R^{15}$ (R^{14} and R^{15} are alkyl)) and its salt.

EXAMPLE: 1-(2-Chloro-5-pyridylmethyl)-1-methyl-3-(1-methoxyethylidene)-2-nitroguanidine.

USE: A noxious organism controlling agent.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula III with a compound of formula (R¹⁶O)₂CZ³Z⁴ (Z^3 is H or alkyl; Z^4 is alkoxy, etc.). The noxious organism controlling agent of formula I is applied at an active component concentration of generally 0.1-20,000ppm, preferably 1-2,000ppm. The application rate of the active component compound is about 0.1-5,000g, preferably 10-1,000g per 10 acre.



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-173775

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 C 323/60
A 61 K 31/16
31/235

識別記号

ADN
ABX

庁内整理番号

8217-4H
8413-4C
8413-4C※

⑭ 公開 平成4年(1992)6月22日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 アニリド誘導体

⑯ 特 願 平2-299267

⑰ 出 願 平2(1990)11月5日

⑱ 発 明 者 佐 藤 正 和 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

⑲ 発 明 者 川 島 豊 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

⑳ 発 明 者 畑 山 勝 男 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

㉑ 出 願 人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号

㉒ 代 理 人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

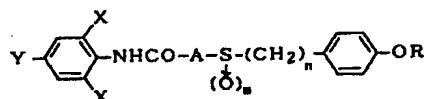
明 細 書

1. 発明の名称

アニリド誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 式



[式中、Xは炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Yは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Aは炭素数1～4のアルキレン基を示し、Rは水素原子、炭素数1～4のアルカノイル基または式



(式中、R¹はフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、1,3-ジオキサニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基または1-フェニルテトラゾリル基を示し、kは0または1を示す。)で表わされ 基を示し、mは0、

1または2を示し、nは0または1を示す。)で表されるアニリド誘導体およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明はアニリド誘導体に関し、さらに詳しくはアシル-コエンザイムA コレステロール アシルトランスフェラーゼ(以後ACATと称す)阻害作用を有するアニリド誘導体に関する。

<従来の技術>

ACATは脂肪酸アシル-コエンザイムAとコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、生体内でのコレステロールのエステル化のほとんどがACATの作用によってなされていることが知られている[A.A. Spector et al, Prog. Lipid Res., 第18巻, 第31-53頁(1979年)]。

また、実験的に作成したアテローム性動脈硬化薬においてはACAT活性の増大が認められることから、アテローム性動脈硬化薬でのコレステロ

ールエステルの蓄積とACAT活性との関連性が指摘されている[St. Clair et al, Circ. Res., 第27, 第213-225頁(1970年), St. Clair et al, Prog. Cardiovasc. Dis., 第28巻, 第109-132頁(1983年), P.M. Kinney et al, Biochemistry, 第27巻, 第7344-7350頁(1988年)]。

一方、食餌由来のコレステロールの吸収に際しては、腸管内に存在する遊離型のコレステロールが小腸粘膜内においてエステル化された後キロミクロンとしてリンパ管内に分泌されることが知られており、この際にも小腸粘膜内に存在するACATによるコレステロールのエステル化が大きく関与していることが知られている[K. E. Suckling et al, J. Lipid Res., 第26巻, 第647-671頁(1985年), J. G. Holder et al, J. Lipid Res., 第24巻, 第176-188頁(1983年)]。

この様に、ACAT阻害剤は動脈硬化症に作用してコレステロールエステルの蓄積を抑制することによりアテローム性動脈硬化の生成、進展を抑制し、また小腸粘膜に作用してコレステロール吸

収を抑制することが考えられる。

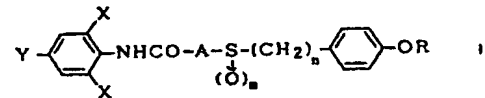
従来から知られているACAT阻害剤としてはアメリカ特許第4,823,662号明細に開示された置換尿素誘導体、特開昭60-41655号および特開昭63-253060号に開示されたアニリド誘導体等があるが、それらの作用は未だ充分ではない。

<発明が解決しようとする課題>

本発明は、より強力な作用を有する新規なACAT阻害剤を提供することを目的とする。

<課題を解決するための手段>

本発明の化合物は、下記式I



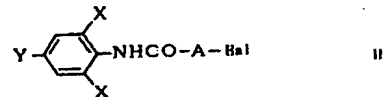
[式中、Xは炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Yは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Aは炭素数1～4のアルキレン基を示し、Rは水素原子、炭素数1～4のアルカノイル基または式
 $-(CH_2)_n-R'$

(式中、R'はフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、1,3-ジオキサニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基または1-フェニルテトラゾリル基を示し、kは0または1を示す。)で表わされる基を示し、mは0, 1または2を示し、nは0または1を示す。]で表わされるアニリド誘導体およびその塩である。

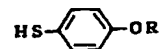
本発明において、アルキル基とは直鎖または分枝鎖状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基である。アルコキシ基とは直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基であり、たとえばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基である。アルキレン基とは直鎖または分枝鎖状のアルキレン基であり、たとえばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基などである。

式Iの化合物のうちn=0の化合物は、たとえ

ば次の方法で製造することができる。すなわち下記式II



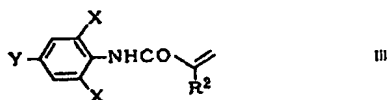
(式中、X、YおよびAは前記と同意義であり、Halはハロゲン原子を示す。)で示されるアニリド誘導体と下記式



(式中、Rは前記と同意義である。)で示されるチオフェノール誘導体を塩基の存在下で反応させることによって製造することができる。ここで用いられる塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等のアルコキシドのほか、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムア

ミド等が げられる。

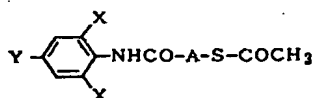
また、式 II の化合 の代わりに下記式 III



(式中、X および Y は前記と同意義であり、R² は水素原子またはメチル基である。) で示されるアニリド誘導体を前記と同様に反応させることにより、A がエチレン基またはプロピレン基である式 I の化合物を収率よく得ることができる。

式 I の化合物のうち硫黄原子が酸化された化合物は、上記で得られた m が 0 の式 I の化合物を反応に不活性な溶媒中で酸化して得ることができる。ここで用いられる酸化剤としては、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等が挙げられ、反応に不活性な溶媒としては、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1-ブタノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類のほか、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、

たとえば前記式 II の化合物または式 III の化合物とチオ酢酸カリウム、チオ酢酸ナトリウムまたはチオ酢酸 (塩基の存在下もしくは非存在下) とを反応させて式



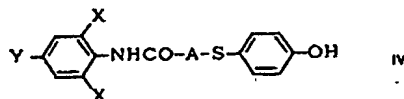
(式中、X、Y および A は前記と同意義である。) で示される化合物を得、続いてこの化合物のチオエステル部分をエステルを加水分解する通常の方法 (たとえば、含水エタノール中水酸化カリウムと反応させる方法) で加水分解してチオール体とし、直ちにこれと式



(式中、R¹ は前記と同意義であり、Hal はハロゲン原子である。) で示される化合物とを反応させることによって製造することができる。ここで用いられる塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソブ

クロロホルム、アセトン等が挙げられる。

式 I の化合物を製造するための別法として下記方法が挙げられる。すなわち、前記式 II の化合物または式 III の化合物と 4-メルカプトフェノールを塩基の存在下で反応させることによって下記式 IV



(式中、X、Y および A は前記と同意義である。) の化合物を得、続いて塩基の存在下、式 R-Hal (式中、R は前記と同意義であり、Hal はハロゲン原子を示す。) で示される化合物と反応させることによって製造することができる (ただし、式 III の化合物を用いた場合、A はエチレン基またはプロピレン基である。)。この反応で用いられる塩基は前記と同様である。また、硫黄原子の酸化反応も前記と同様であるが、式 IV の化合物を酸化したのち、以下同様に反応させてもよい。

一方、式 I の化合物のうち n = 1 の化合物は、

ロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

< 発明の効果 >

本発明の化合物は、ウサギ小腸ミクロソームを用いた A C A T 阻害試験において有意な活性を示し、さらにコレステロール負荷ラットにおける血清コレステロール低下試験において強力な血清コレステロールの増加抑制を示したことから、動脈硬化用剤として有用である。

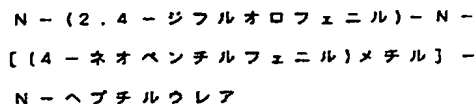
試験例 I [A C A T 阻害作用]

ウサギ小腸ミクロソーム分画は常法に従って調製し、得られたミクロソーム分画を 0.1 規定シロ、0.03 規定エチレンジアミン四酢酸 (E D T A) および 0.05 規定塩化カリウムを含む 0.04 規定燐酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) に懸濁した。被検薬はジメチルスルホキシドに溶解して調製した。

1% 牛血清アルブミンを含む 0.05 規定燐酸緩衝液 (pH 7.4) に上記ウサギ小腸ミクロソーム

分画懸濁液(タンパク質量として250μg)および $[1-^{14}C]$ オレイル コエンザイム A を加え、さらにこれに各種濃度の被検薬を加え全量を500μlとした。この混合物を37℃で6分間インキュベートした後、クロロホルムとメタノールの混合液(混合比=2:1)を加え反応を停止した。機拌後クロロホルム層を採取し、これを濃縮乾固した。これにコレステロールオレエートのクロロホルム溶液(濃度10μg/ml)30μlを加え、シリカゲル薄層板(メルク社製 キーゼルゲル Art 5715)にスポットし、ヘキサンと酢酸エチルの混合液(混合比=100:3)で展開した。コレステロールオレエートに相当する部分をかきとり、放射能活性を液体シンチレーションカウンター(アロカ社製 LSC-3000)で測定した。被検薬を加えない試料についても同様に処理、測定した。これらの結果から、下記の式をもちいて A C A T 活性の抑制率(%)を求め、I C₅₀値を算出した。

C L 2 7 7 0 8 2 :



試験例 2 [コレステロール負荷ラットにおける血清コレステロール低下作用]

3週齢のウィスター系ラット(体重約80g)6匹を一群とし、1%コレステロールおよび0.5%コール酸ナトリウムを含む高コレステロール食で3日間飼育した。被検薬は0.2%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して20μg/mlの濃度に調製した。

高コレステロール食飼育期間中被検薬5ml/kgを各群の動物に1日1回、3日間連続で経口投与した。この動物を被検薬の最終投与後18時間絶食させた後、エーテル麻酔下に採血した。血中の血清コレステロール値を日立7150型オートアナライザーを用いて酵素法で測定した。

対照群として普通食群および高コレステロール食群の動物にそれぞれ0.2%カルボキシメチルセ

A C A T 活性抑制率(%) =

$$\frac{\text{被検薬投与時の A C A T 活性} - \text{被検薬非投与時の A C A T 活性}}{\text{被検薬非投与時の A C A T 活性}} \times 100$$

その結果を下記表に示した。表中の化合物番号は後記実施例に示す化合物番号と同一である。

被検薬	活性の強さ
化合物 1	++
化合物 2	+
化合物 3	+++
化合物 4	++
化合物 8	+++
化合物 9	++++
C L 2 7 7 0 8 2	+

(注)

表中の記号は以下に示す活性の強さを示す。

活性の強さ	I C ₅₀ 値
+	: 1000 ~ 500 nM
++	: 500 ~ 100 nM
+++	: 100 ~ 50 nM
++++	: 50 ~ 10 nM

ルコースナトリウム水溶液5ml/kgを3日間連続経口投与し、同様に血清コレステロール値の測定を行い、以下の式を用いて抑制率を算出した。

血清コレステロール増加抑制率(%) = 100 ×

$$\frac{\text{コレステロール負荷群の血清コレステロール値} - \text{被検薬投与群の血清コレステロール値}}{\text{コレステロール負荷群の血清コレステロール値} - \text{正常食群の血清コレステロール値}}$$

その結果を下記表に示した。表中の化合物番号は実施例に示す化合物番号と同一である。

被検薬	活性の強さ
化合物 8	+++
化合物 9	+++
メリナミド	+
C L 2 7 7 0 8 2	+++

(注)

表中の記号は以下に示す活性の強さを示す。

活性の強さ	抑制率
+	: 40 ~ 60 %
++	: 60 ~ 80 %
+++	: 80 % 以上

メリナミド:

N-(1-フェニルエチル)-リノレイン酸
アミド

<実施例>

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

実施例1

N-[2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物1)の製造

4-メルカプトフェノール(1.26g)、炭酸カリウム(4.1g)、ヨウ化ナトリウム(1.5g)およびジメチルホルムアミド(20ml)の混合物に、N-(2-クロロアセチル)-2,6-ジイソプロピルアニリン(2.53g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を3%塩酸中にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をエーテルで結晶化して標記の化合物(2.8g)を得た。

融点 143~145℃

(100ml)溶液中にアルゴン雰囲気下室温で10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、30分間攪拌した後、4-(ベンジルオキシ)ベンジクロリド(4.87g)のエタノール(50ml)懸濁液を加えた。反応混合物を室温下1時間攪拌した後、30分間加熱還流した。熱時濾過により不溶物をとり除いた後放冷し、析出した無色針状晶を濾取して標記の化合物(7.28g)を得た。

融点 124~124.5℃

実施例4

N-[2-(4-ベンジルオキシフェニルスルホン)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物4)の製造

N-[2-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物3)(4.08g)の塩化メチレン(50ml)溶液に氷冷下m-クロロ過安息香酸(3.3g)の塩化メチレン(50ml)溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を5%チオ硫酸ナトリウム液、飽和炭酸水素ナトリウム液、飽和食塩水で順次洗浄し、

実施例2

N-[3-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオニル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物2)の製造

N-アクリロイル-2,6-ジイソプロピルアニリン(2.31g)、4-メルカプトフェノール(1.26g)およびメタノール(200ml)の混合物にトリエチルアミン(1ml)を加え、室温下18時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:ヘキサン=1:3)に付し、イソプロピルエーテルで結晶化して無色プリズム晶の標記の化合物(1.9g)を得た。

融点 148.5~150℃

実施例3

N-[2-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物3)の製造

N-[2-(アセチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(5.89g)のエタノール

無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:塩化メチレン=1:10)に付して標記の化合物(3.74g)を得た。

融点 161~162℃

同様の反応操作を用いて以下の化合物を得た。

N-[2-(4-ヒドロキシフェニルスルホン)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物5)

融点 201.5~203℃

実施例5

N-[2-(4-アセトキシベンジルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物6)の製造

N-[2-(アセチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(5.34g)のエタノール(70ml)溶液に室温下10%水酸化ナトリウム水溶液(7.2ml)を加え、30分間攪拌した。反応溶液に4-アセトキシベンジルブロミド(3.89g)

のエタノール(10 ml)溶液を滴下し、更に16時間攪拌した。反応液を減圧留去した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して標記の化合物(2.96 g)を得た。

融点 162~166℃

実施例 6

N-[2-(4-ヒドロキシベンジルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物7)の製造

N-[2-(アセチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(8.8 g)のエタノール(90 ml)溶液に室温下10%水酸化ナトリウム水溶液(12 ml)を加え、30分間攪拌した。反応溶液に4-アセトキシベンジルブロミド(8.87 g)のエタノール(30 ml)溶液を滴下し16時間攪拌した後、10%水酸化ナトリウム水溶液(24 ml)を加え2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、3%塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

キシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物9)

融点 123~124℃

N-[2-[4-(ピリジン-3-イルメチルオキシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物10)

融点 95~98℃

N-[2-[4-(ピリジン-4-イルメチルオキシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物11)

融点 112~113.5℃

N-[2-[4-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン 塩酸塩(化合物12)

融点 110~125℃

実施例 8

N-[2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物13)の製造

ジメチルホルムアミド(20 ml)に懸濁した60

ーに付して標記の化合物(6.2 g)を得た。

融点 189.5~190.5℃

実施例 7

N-[2-[4-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)ベンジルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物8)の製造

N-[2-(4-ヒドロキシベンジルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物7)(2.15 g)、炭酸カリウム(2.49 g)およびジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物中に2-クロロメチルピリジン塩酸塩(1.08 g)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して標記の化合物(1.89 g)を得た。

融点 96~100℃

同様の操作を行い以下の化合物を得た。

N-[2-[4-(ピリジン-2-イルメチルオ

%油性水素化ナトリウム(0.4 g)中にN-[2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物1)(3.43 g)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液を滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、これに2-クロロピリジン(5.68 g)を加え、5時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン=1:1)に付して標記の化合物を得た。

融点 133~134.5℃

同様の操作によって以下の化合物を得た。

N-[2-メチル-2-[4-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)フェニルチオ]プロピオニル]-2,4,6-トリメトキシアニリン 塩酸塩(化合物14)

融点 105~108℃

N - { 2 - { 4 - { (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチル オキシ } フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソプロピルアニリン (化合物 1 5)

融点 99 ~ 100 °C

N - { 2 - { 4 - { (ピリミジン - 2 - イル オキシ } フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソプロピルアニリン (化合物 1 6)

融点 144.5 ~ 145.5 °C

N - { 2 - { 4 - { (キノリン - 2 - イル オキシ } フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソプロピルアニリン (化合物 1 7)

融点 115 ~ 117 °C

N - { 2 - { 4 - { (ベンゾチアゾール - 2 - イル オキシ } フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソプロピルアニリン (化合物 1 8)

融点 133 ~ 134.5 °C

N - { 2 - { 4 - { (1 - フェニルテトラゾール - 5 - イル) オキシ } フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソプロピルアニリン (化合物 1 9)

融点 174 ~ 175 °C

N - { 2 - { 4 - { (ベンゾオキサゾール - 2 - イル オキシ } フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソプロピルアニリン (化合物 2 0)

融点 113.5 ~ 115 °C

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北 川 富 造

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl. ⁵

識別記号

庁内整理番号

A 61 K	31/42	
	31/425	
	31/44	7252-4C
	31/47	7252-4C
	31/505	
C 07 C	317/44	8217-4H
C 07 D	213/30	6701-4C
	213/64	6701-4C
	215/14	7019-4C
	239/34	6529-4C
	257/04	7180-4C
	263/58	7624-4C
	277/68	9164-4C
	317/22	7822-4C